Lane Medical Library

Ueber den

Einfluss des Blutegelinfuses

auf die Thrombenbildung.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

JULES EGUET

Assistenzarzt an der medicinischen Klinik in Bern.

1894.

Auf Antrag des Herrn *Prof. Sahli* von der medicinischen Facultät zum Druck genehmigt.

BERN, den 7. März 1894.

Der Decan:
(sig.) *Strasser.*

Einleitung.

Seit den Untersuchungen *Haycraft*'s (1) wissen wir, dass irgendwo im vorderen Abschnitte des Blutegelkörpers eine besondere Substanz secernirt wird, welche die Eigenschaft besitzt, das Blut vor der Gerinnung zu schützen. *Haycraft* wurde zu seinen Versuchen durch die einfache Beobachtung geleitet, dass das Blut innerhalb des Blutegelkörpers beständig flüssig bleibt und nach dem Tode des Thieres seine gerinnungsfähigen Eigenschaften verloren hat. Die in Betracht kommende Substanz wird in der Gegend des Schlundes des Blutegels secernirt und der hintere Abschnitt des Thierkörpers enthält jedenfalls nur minimale Mengen desselben, die wahrscheinlich durch Verschlucken dahin gelangen. Was die chemische Natur dieser Substanz anbelangt, so wies *Haycraft* nach, dass sie jedenfalls nicht zur Classe der Fermente gehört, welche durch Kochen zerstört werden; ferner soll sie in Wasser und Kochsalzlösung löslich, dagegen in Chloroform, Aether, Benzol und Alkohol unlöslich sein.

Ihre Wirkung auf das Blut ist nach *Haycraft* eine directe, indem sie das Fibrinferment desselben zerstört, dagegen erzeugt sie keine mikroskopische Veränderung der weissen und rothen Blutkörperchen. Sie führt bei dem Warmblüter zu keinen schweren Vergiftungserscheinungen, sie wird einfach durch die Nieren ausgeschieden und bleibt ohne Einfluss auf die Gerinnung des Crustaceenblutes. Die Gerinnung von Milch durch Lab verhält sich dem Blutegelextract gegenüber wie das Crustaceenblut, dagegen werden durch dasselbe die Gerinnung von Myosin und der Eintritt der Todtenstarre etwas beschleunigt.

Uebrigens finden wir bei einem anderen englischen Autor (*Dickinson*) (2) noch bestimmtere Angaben über die chemische Natur des Blutegelextractes. *Haycraft*'s Resultate werden bestätigt, das Fibrinferment wird wirklich durch das Extract zerstört, das letztere hebt auch, wenn es intravenös injicirt wird, die Gerinnung des nachher entnommenen Blutes auf, aber diese Wirkung ist nur von

kurzer Dauer und scheint beim Pferdeblut am kräftigsten zu sein. *Dickinson* giebt fernere Details über das Verhalten des Extractes den chemischen Agentien gegenüber, die für uns hier von geringerer Bedeutung sind.

Ausserdem wurde das Blutegelextract von anderen Autoren nach verschiedenen Richtungen hin untersucht. *Heinz* (3) prüfte den Einfluss des Extractes auf das circulirende Blut, in welches verschiedene gerinnungserregende Gifte injicirt wurden. *Bohr* (4) studirte die Wirkung desselben auf die Respiration und fand für das Blutegelinfus andere Resultate als für das Pepton. Endlich empfiehlt neulich *Landois* (5) das Blutegelinfus um das Blut bei der Transfusion gerinnungsunfähig zu machen.

Bei der noch nicht völlig aufgeklärten Beziehung zwischen Thrombenbildung und Gerinnung drängt sich uns die Frage auf, ob das Blutegelextract auch im Stande ist, die Thrombenbildung zu verhindern. Es ist die Beantwortung dieser Frage nicht nur desshalb wichtig, weil sie ein entscheidendes Gewicht erlangen muss bei der Beantwortung der Frage nach der Beziehung der Gerinnung zur Thrombose, sondern auch desshalb, weil, falls das Blutegelextract im Stande ist, vitale Gerinnungnn, resp. Thrombenbildung zu verhindern, der Gedanke nahe liegt, diese Eigenschaft therapeutisch bei Kranken, welche an sich wiederholenden Thrombosen und Infarctbildungen leiden, zu verwerthen. Dies war der Gedankengang, welcher Herrn Prof. *Sahli* veranlasste, mich für den Gegenstand zu interessiren und mir die Aufgabe zu stellen, den Einfluss der gerinnungshindernden Substanz des Blutegels auf die Thrombenbildung zu studiren.

Die Frage nach der Möglichkeit der Thrombenbildung in gerinnungsunfähigem Blut war übrigens zur Lösung der rein theoretischen Frage über die Beziehung der Gerinnung zur Thrombenbildung von *Schimmelbusch* in seiner Dissertation (6), auf die wir erst nach unseren letzten Versuchen aufmerksam wurden, schon behandelt worden. *Schimmelbusch* benützte zu seinen Untersuchungen die bekannte gerinnungshindernde Eigenschaft des Peptons und kam zu dem Resultat, dass Pepton die viscöse Metamorphose der Blutplättchen nicht hindert, dass Thrombose auch im gerinnungsunfähigen Blute zu Stande kommt und dass somit Thrombose resp. Conglutination und Gerinnung völlig verschiedene Processe sind, die auch in keinem Abhängigkeitsverhältniss stehen. Die therapeutische

Frage wurde von *Schimmelbusch* nicht geprüft und es erscheint zur Lösung desselben die Verwendung des Peptons auch nicht geeignet, weil erst verhältnissmässig grosse Mengen von Pepton das Blut gerinnungsunfähig machen und diese bekanntlich toxisch wirken. Mit Rücksicht auf die therapeutische Frage empfiehlt sich die Verwendung des Blutegelinfuses, weil durch *Landois* gezeigt wurde, dass wenigstens für die Anwendung des Blutegelinfuses zur Ungerinnbarmachung des Transfusionsblutes dieses als unschuldig zu betrachten sei.

Die Aufgabe des Studiums des Einflusses des Blutegelextractes auf die Thrombenbildung gliedert sich naturgemäss in folgender Weise:

Vor allem handelt es sich darum, eine Methode zu finden, um in möglichst constanter Weise und unabhängig von Zufälligkeiten einen Thrombus bei einem Thier zu erzeugen; zweitens mussten die Darstellung des Blutegelextractes und seine Haupteigenschaften geprüft und namentlich auch über die zur Gerinnungsverhinderung nothwendige Dosis desselben genauere Anhaltspunkte gewonnen werden, als sie in den bisher über diesen Gegenstand erschienen Mittheilungen enthalten sind. Drittens musste der Einfluss des dem lebenden Blut einverleibten Blutegelextractes auf die Thrombenbildung geprüft werden. So zerfällt meine Arbeit in 3 Abtheilungen.

I. Darstellung eines Thrombus.

Die verschiedenen Mittel, welche zur Erzeugung eines Thrombus angegeben worden sind, sind meistens für unsere Zwecke unbrauchbar, denn wir müssen, wenn wir die Wirkung eines Mittels auf die Thrombenbildung studiren wollen, sicher sein, dass wir ohne die Anwendung dieses Mittels zu einer bestimmten Zeit nach dem Eingriff und an einem bestimmten Ort des Gefässsystems einen makroskopisch sichtbaren Thrombus erhalten würden. Da wir auf rein praktischem Boden bleiben, so können wir nur deutlich makroskopische Verhältnisse berücksichtigen. Eine Methode der Thrombuserzeugung, welche unter Umständen nur Resultate gäbe, die man mittelst des Mikroskops nachweisen kann, genügt uns

nicht. Diesen Anforderungen entsprechen nur wenige der bis jetzt angewandten Mittel der Thrombuserzeugung.

Wir begnügen uns, die Hauptmittel zu erwähnen, die bis jetzt direct angegeben wurden, um Thromben zu erzeugen oder bei deren Anwendung die Bildung von Thromben beobachtet wurde.

Samuel (7) erhielt Thromben bei intensiverer Einwirkung von Crotonöl auf das Kaninchenohr. *Zielonko* (8) sah nach Durchschneidung der Nn. crurales oder ischiadici beim Frosche Dilatation der Gefässe, Verlangsamung des Blutstromes und Anhäufung farbloser Blutkörperchen in den Capillaren, Venen und Arterien auftreten; *Zahn* (9) erzeugte Thromben durch mechanische Zerrung, Compression oder Eröffnung eines Gefässes, ferner durch Aetzung der Gefässwände mit chemischen Agentien (Crotonöl, Kochsalz in Substanz), empfiehlt aber besonders die Einführung von Fremdkörpern (Quecksilberkügelchen, pyramidenförmige Kautschukstreifen) in das Gefässlumen; ähnlich *Bizzozero* (10), welcher einen Zwirnfaden durch die Jugularis des Kaninchens durchleitet.

Aus den Arbeiten von *Bizzozero*, *Eberth* und *Schimmelbusch* (11) und *Löwit* (12) geht aber sicher hervor, dass die Aetzung der Gefässwände durch chemische Mittel sehr unconstante Resultate liefert, und auch wir selbst haben die Arterie und Vena cruralis des Kaninchens mit Salpetersäure und Kochsalzkrystallen geätzt und dabei die Inconstanz der Wirkung beobachtet.

Zahlreich sind ferner die chemischen Mittel, welche nach ihrer Einführung in die Blutbahn Thrombenbildung hervorriefen. *Franken* (13) und *Naunyn* (14) erzielten Thrombose durch Injection von gallensauren Salzen. Ihre Resultate werden von *Plosz* und *A'Gyorgyai* (15) bestätigt, dagegen von *Högyes* (16) bestritten. Die Dorpater Schule beschäftigt sich später mit demselben Gegenstand, *A.Köhler* (17) injicirt frisches, defibrinirtes Rinderblut, *Edelberg* (18) sogenannte Fermentlösungen, *Sachssendahl* (19) aufgelöstes Haemoglobin, *Rauschenbach* (20) verschiedene fermenthaltige Flüssigkeiten, *Otto Groth* (21) Leukocyten, alle mit demselben Erfolg. Ausserdem erhielt *Wooldrigde* (22) aus dem Hoden und der Thymus junger Thiere eine Substanz, die bei ihrer Injection in die Blutbahn Gerinnung hervorrief. *Hanau* (14) kommt zu demselben Resultat mit Injectionen von Aether, Zellenemulsionen.

Silbermann (24) hat bei Hunden und Kaninchen nach Injectionen von Natrium chloricum, Glycerin, Pyrogallol, Anilin,

Toluylendiamin, Arsen. Phosphor, ausgedehnte Thrombosen entstehen sehen.

Zwei Jahre später wurden die nach der Einspritzung von Natrium arsenicosum im Blut entstehende Thrombenbildung von *Heinz* (3) gründlicher studirt. Dieser Autor zeigte mit Hülfe der Autotinctionsmethode, dass die Thromben nicht in den Capillaren, sondern in den kleinen Venen und Arterien sitzen und dass sie sich auch dann bilden, wenn man vorher das Blut eines Hundes mit Blutegelinfus gerinnungsunfähig gemacht hat, es handle sich dabei um wirkliche Gerinnungen, „das Arsen scheine also ähnlich zu wirken, wie die Zufügung von Fibrinferment, vermuthlich dadurch, dass es die Entstehung von Fibrinferment im Blute veranlasse.“

Es geht aus dem Angeführten hervor, dass es zahlreiche Mittel giebt, von denen man sagen kann, dass sie, in die Blutbahn eingeführt, Thrombenbildung bewirken, wir müssen aber für unsere Zwecke auf ihre Anwendung verzichten, weil sie regelmässig zum Tode des Thieres führen. Einer für das Versuchsthier ungefährlichen Dosirung stellen sich unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen, wie unter Anderem aus den Worten *Otto Groth*'s über die Injectionen von Leukocyten hervorgeht: „Der Augenblick, in welchem die fremden Zellen in das Blut gelangen, ist zugleich auch derjenige der grössten Gefahr und die Entscheidung über Tod und Leben hängt davon ab, ob der Organismus im Stande ist, rasch und energisch genug die durch das Plasma eingeleiteten Spaltungen zu hemmen.“

Aus all' dem geht hervor, dass das sicherste Mittel zur Darstellung eines Thrombus in der Einführung eines Fremdkörpers besteht; nach den Angaben verschiedener Autoren (*Zahn, Bizzozero, Eberth* und *Schimmelbusch*) hat sich dieses Verfahren einzig und allein als beständig zum Ziele führende Methode bewährt.

Auch wir kamen nur durch das Princip der Einführung eines Fremdkörpers in die Gefässe zu zuverlässigen Resultaten.

Wir wählten für unsere Untersuchungen aus praktischen Gründen das Kaninchen als Versuchsthier; die Gefässe dieser leicht zu beschaffenden Thiere sind weit genug, um uns die gewünschten makroskopisch sichtbaren Thromben zu liefern.

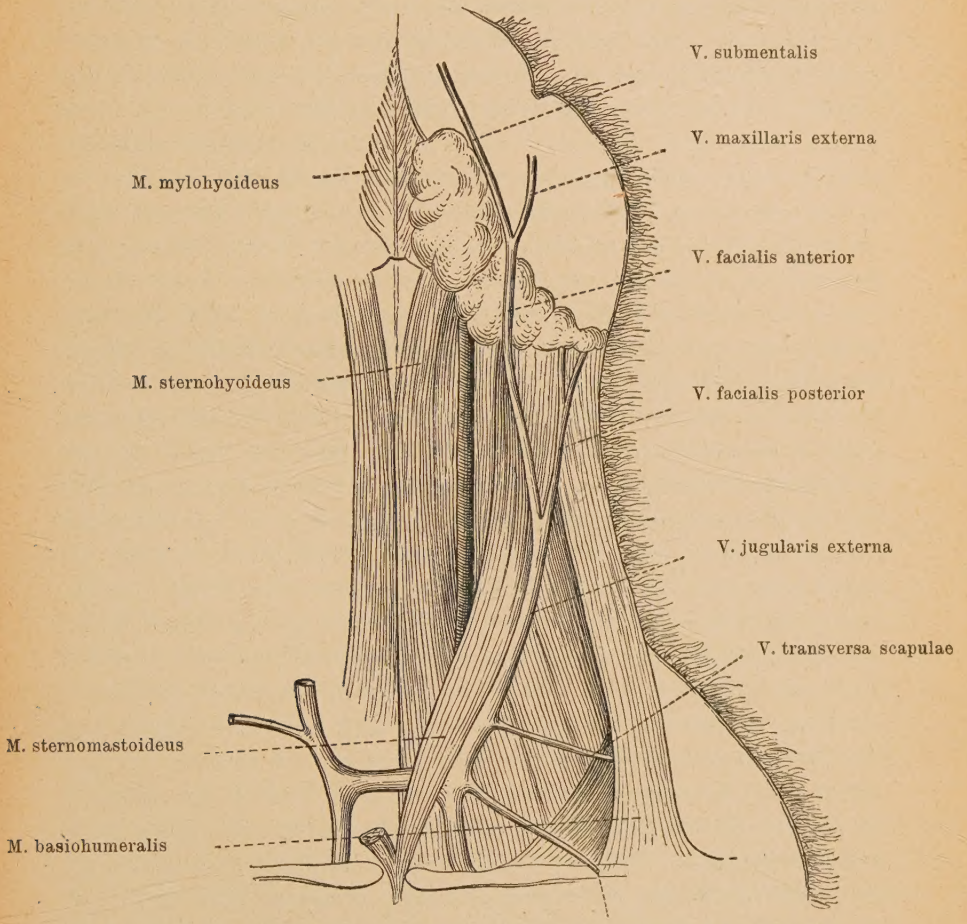
Die nächste Frage war die, was für einen Fremdkörper wir für unsere Zwecke am besten brauchen konnten. Die meisten

bisherigen Experimente sollten nur zu mikroskopischen Zwecken dienen. Uns dagegen interessirte in erster Linie das Makroskopische und um durch prägnante Resultate uns die Untersuchung zu erleichtern, mussten wir einen Fremdkörper benützen, der einerseits die nöthige Länge und andererseits auch diejenige Resistenz besass, welche zum Zweck der Einführung in die Gefässbahn und ausserdem auch zum Zweck der leichten Herausnahme sammt dem anhaftenden Thrombus wünschenswerth war. Schweinsborsten schienen uns die verlangten Bedingungen zu erfüllen. Diese Wahl erwies sich als eine glückliche und wir schildern im Folgenden die Methode, derer wir uns bedienten.

Das Kaninchen wird in Rückenlage auf dem bekannten Kaninchenbrett fixirt und bekommt eine Morphiumeinspritzung (0,005 Morphium). Als Operationsgebiet wählten wir bei unseren ersten Versuchen die Schenkelvene. Dieselbe hat aber den Nachtheil, der Arterie direct anzuliegen und an die benachbarten Muskeln zahlreiche Aeste abzugeben, die leicht durchschnitten werden und dann die Resultate stören können. Auch die Nähe des N. cruralis und vieler seiner Aeste, deren Berührung bei der Präparation leicht zu Zuckungen in den betreffenden Muskelgebieten führte, veranlasste uns nach einigen Vorversuchen ein anderes Operationsgebiet zu wählen. Wir wählten von da ab diejenige Region, welche zuerst von *Zahn* und später von *Eberth* und *Schimmelbusch* bei ihren Versuchen benützt worden war, nämlich die Gegend der Halsgefässe.

Nachdem die ganze Vorderfläche des Halses rasirt ist, macht man in der Mittellinie einen Längsschnitt, der vom Kehlkopf nach unten bis über die ersten Trachealringe und nach oben 1—2 cm. weit in den Raum zwischen den beiden horizontalen Unterkieferästen reicht. Von diesem letzten Punkt werden zwei andere seitliche Schnitte geführt, welche senkrecht auf die beiden Unterkieferränder fallen sollen. Die beiden Hautlappen werden von oben und der Mittellinie nach der Seite abpräparirt und zurückgeschlagen. Direct unter denselben befinden sich die oberflächlichen Gefässe, von welchen die Haut sorgfältig zu lösen ist. 1—2 cm. seitlich von der Mittellinie verläuft die Vena jugularis externa, aus der Vereinigung der Venae faciales anterior und posterior entstanden. Die Vena facialis anterior selbst verdankt der Zusammenkunft der Vena maxillaris externa und der Vena submentalis ihren Ursprung (25). Ausserdem münden in die Vena facialis anterior zahlreiche

kleine Aeste, die meistens von den benachbarten Drüsen herkommen, und möglichst vermieden werden müssen, da sie sonst leicht zu langwierigen Blutungen Anlass geben. Uebrigens variiren diese Verhältnisse in bedeutendem Maasse, und aus einer genügenden



Schematische Darstellung der Halsvenen beim Kaninchen.
Nach *Krause.*

Anzahl von Versuchen haben wir uns überzeugen können, dass besonders das Verhältniss der kleinen Drüsen längs des Unterkieferrandes und der Parotis zu den Venae faciales anterior und posterior sehr wechselt.

Nachdem man diese Venen vollständig freigelegt hat, führt man mit einer Nadel zwei Unterbindungsfäden unter der Vena maxillaris externa in einer gegenseitigen Entfernung von 1 cm. durch. Der periphere derselben wird sofort zugeschnürt, so dass die Vene bis zum Vereinigungspunkt mit der Vena submentalis collabirt. Nun soll die Schweinsborste eingeführt werden. Dies geschieht am leichtesten, indem man sich einer *Pravaz*'schen Canüle bedient. Man überzeugt sich zunächst davon, dass die Borste leicht durch die ganze Länge der Canüle hindurchgeschoben werden kann. Man führt nun die Borste in die Canüle ein, aber so, dass das Ende der ersteren die Spitze der Canüle nicht überragt. Die Vena maxillaris externa wird nun mittelst der Canüle angestochen und die letztere central von der unterbundenen Stelle zwischen dieser und dem zweiten Faden in der Richtung gegen die Vena jugularis externa hin, etwa $^1/_2$—1 cm. weit in das Gefässe hineingeschoben. Unter der Leitung der Canüle wird nun die Borste vorgeschoben und sodann die Canüle vorsichtig zurückgezogen, sodass die Borste allein in der Vene liegen bleibt. An der Eröffnungsstelle kann das eine Ende der Borste mit einer Pincette gefasst und noch weiter hineingeschoben werden. Durch Zubinden des zweiten Ligaturfadens wird die Borste in der gewünschten Lage fixirt. Bei geschicktem Präpariren kann die ganze Operation ohne einen Tropfen Blutverlust ausgeführt werden. Wir bemerken dabei auch, dass sich die Gefahr einer Luftembolie bei der Einführung der Canüle durch sorgfältiges Arbeiten leicht vermeiden lässt. Das Verfahren lässt sich natürlich auf beiden Seiten ausführen. Nachdem die Borste eine Zeit lang in der Vena jugularis gelegen hat, braucht man nur das Gefäss zu eröffnen, um sich zu überzeugen, dass wirklich ein Thrombus sich gebildet hat. Wichtig ist es aber, bei der Eröffnung der Vene sehr sorgfältig vorzugehen. Es kann sonst leicht vorkommen, dass durch die leiseste Reibung der Borste an der Gefässwand der Thrombus von der Borste gelöst wird. Es ist desshalb zu empfehlen, die Vene an einer Stelle zu öffnen, an welche die Borste nicht mehr hinreicht, die geknöpfte Branche einer feinen Scheere einzuführen und so die ganze Vene von dem Centrum nach der Peripherie aufzuschneiden. Man findet dann die Borste von einer röthlich-weissen Thrombenmasse umgeben und zwar auf ihrer ganzen Längenausdehnung. Die Dicke des Thrombus hängt natürlich von der Weite des Gefässes ab, dieselbe beträgt für die Vena jugularis des Kaninchens 2—3 mm.

Die Herausnahme der Borste muss, um postmortale Gerinnungen auszuschliessen, entweder noch bei lebendem Thier oder dann unmittelbar nachdem dasselbe getödtet worden ist, vorgenommen werden. Wir tödteten die Thiere gewöhnlich durch Chloroform und benützten die dem Tode vorangehende tiefe Narkose, um die Vene zu öffnen und die Borste herauszunehmen. Will man das Thier am Leben erhalten, so hat man natürlich die Gefässe oberhalb und unterhalb der Borste zu unterbinden, um einer starken Blutung vorzubeugen.

In gewissen Fällen ist es uns gelungen, die Entstehung des Thrombus durch die transparenten Gefässwände hindurch zu verfolgen. Anfänglich besteht er aus einer rein weisslichen Masse mit unebener Oberfläche, erst später füllen sich auch die Lacunen zwischen den Unebenheiten und das Ganze nimmt dabei eine dunklere Farbe an und erhält eine glatte Oberfläche. Es ist nicht unsere Absicht, hieraus eine Bestätigung der Untersuchungen *Aschoff*'s (26) abzuleiten, welcher sagt: „Aus den mikroskopischen Bildern lässt sich schliessen, dass bei der Bildung eines weissen Thrombus in seinen ersten Stadien die Abscheidung corpusculärer Elemente aus dem Blutstrom die Hauptsache darstellt, dass aber die Bildung von Fibrinniederschlägen, also die gewöhnliche Gerinnung als ein secundärer Vorgang auftritt." Wir begnügen uns vielmehr damit, das makroskopische Bild gesehen zu haben, ohne daraus auf das mikroskopische Verhalten Schlüsse ziehen zu wollen.

Sei es wie es wolle um die Entstehung des Thrombus, das Wichtige für uns ist das, dass der Thrombus immer zu Stande kommt, dass er sich über die ganze Länge der Borste erstreckt und dass er makroskopisch deutlich sichtbar ist. Wir dürfen uns mit unseren Resultaten befriedigt erklären, besonders wenn wir an die Worte *Aschoff*'s denken: „Grössere Thromben, d. h. für längere Zeit haftende Abscheidungen konnten nicht erzielt werden, wie auch *Eberth* und *Schimmelbusch* bereits die Unbeständigkeit der Versuchsergebnisse und die schnelle Lösung der experimentell erzeugten Thromben erwähnen."

Die Oberfläche der Borste spielt bei der Bildung des Thrombus eine gewiss wichtige Rolle: Scharfkantige Borsten sind andern vorzuziehen; es können auch sehr glatte Borsten dadurch brauchbar gemacht werden, dass man sie kurze Zeit in Salpetersäure oder Salzsäure einlegt, wodurch die Oberfläche etwas rauh wird. Selbst-

verständlich müssen die Borsten in diesem Fall vor dem Gebrauch durch Abwaschen von der Säure befreit werden. Mit Rücksicht hierauf wählte ich für meine Versuche stets die kantigeren Borsten aus.

Was die Zeit anbelangt, die zur Bildung des Thrombus nöthig ist, so können wir die Angaben der früheren Autoren bestätigen. Schon 10—20 Minuten nach der Einführung der Borste ist der Thrombus vollständig ausgebildet und wächst nicht weiter, eine bestimmte Anzahl von Minuten lässt sich nicht angeben.

Obschon ich mich weniger für die mikroskopische Beschaffenheit der Tromben interessirte, so lag es mir doch daran, zu ersehen, ob sich unsere Methode, die im Uebrigen an Sicherheit und Eleganz nichts zu wünschen übrig liess, sich für die mikroskopische Untersuchung der gebildeten Thromben benützen lässt. Bei darauf gerichteten Versuchen machten wir nun aber die Erfahrung, dass die Schweinsborste dem Mikrotommesser zu viel Widerstand leistete und sich nicht die verlangten dünnen Schnitte erhalten liessen. Es empfahl sich desshalb, einen anderen leichter schneidbaren, aber doch genügend widerstandsfähigen Fremdkörper einzuführen.

Wir haben Versuche mit Seidenfäden, welche durch eine Celloidinlösung gesteift und frisch getrocknet worden waren, angestellt und sind in Betreff der Thrombenbildung zu denselben Resultaten gekommen, wie mit der Borste. Aeussere Gründe verhinderten uns dann freilich, die Schnittfähigkeit dieser auf Celloidinfäden haftenden Thromben zu prüfen.

Uebrigens sind die sich um Fremdkörper bildenden Thromben von früheren Autoren schon häufig untersucht worden. *Eberth* und *Schimmelbusch* sagen: „Nie fehlt der fädige Faserstoff in den Thromben, die sich um Fremdkörper gebildet haben, welche in das Gefässlumen eingeführt wurden. Die Bilder dieser Thromben bekommen durch die Beimengungen des Faserstoffs etwas eigenartiges, von den Eingangs geschilderten Pfröpfen (nach Ligatur oder Schnittwunde erhalten) Abweichendes. Blutplättchenhaufen bilden zwar auch ihre Hauptmasse, aber zwischen den einzelnen Balken spannt sich hier oft ein enges Maschenwerk von Fibrinfäden aus, in dem dann naturgemäss auch weisse und rothe Blutkörperchen in grösserer Anzahl hängen. Nur in den allerersten Stadien der Bildung dieser Thromben um Fremdkörper, in den ersten Minuten, scheint der Faserstoff zu fehlen und nur Blutplättchen sich wie sonst an den Rauhigkeiten anzusetzen.“ Weiter sind *Eberth* und *Schimmelbusch* geneigt anzu-

nehmen, dass in den 4—6 Minuten alten Thromben das Fibrin fehle, während es in den 10 Minuten alten Thromben immer vorhanden sei. Die bedeutende Menge Fibrin, die sich um Fremdkörper deponirt, wird auch in den neueren Untersuchungen *Aschoff*'s bestätigt.

Wenn wir zusammenfassen, so werden wir sagen, dass die vorher beschriebene Operationsmethode uns in den Stand setzt, nach 20 Minuten mit Sicherheit einen makroskopisch sichtbaren Thrombus zu erhalten.

II. Das Blutegelinfus und seine Wirkung auf das Blut.

Ich habe in der Einleitung angeführt, dass die wirksame Substanz des Blutegels in der Gegend des Schlundes gebildet wird und dass es sich dabei um einen secretorischen Vorgang handelt. Den secretorischen Apparat kennen wir nicht, die mikroskopischen Untersuchungen haben bis heutzutage keine Zellen zu Tage gefördert, welchen die Secretion zugeschrieben werden kann. Wir sind desshalb für die Herstellung des Infuses auf die Verarbeitung des ganzen Kopftheiles des Thieres angewiesen.

Wahrscheinlich ist der Zustand, in welchem sich das Thier zur Zeit der Herstellung des Infuses befindet, von grosser Bedeutung für die Wirksamkeit des letzteren. Es war mir nicht möglich, die Bedingungen zu bestimmen, unter welchen das Thier die grösste Quantität wirksamer Substanz liefert. Solche besondere Bedingungen existiren aber sicher, denn mit derselben Darstellungsmethode haben wir Präparate von sehr verschiedener Wirksamkeit erhalten. Ich habe nicht entscheiden können, ob man die Thiere am besten im nüchternen Zustand verwendet oder ob beim Blutsaugen ihre secretorischen Organe in Thätigkeit gerathen, so dass dann die Ausbeute an wirksamer Substanz eine reichere wird. Es sind dies Fragen, deren Beantwortung noch specieller Untersuchungen bedarf. Wir bezogen unsere Blutegel (Hirudo medicinalis) von der Apotheke des Herrn *Tanner* in Bern, wo sie gewöhnlich nicht gefüttert werden, sondern bloss alle paar Tage frisches Wasser bekommen. Die Thiere kamen von Ungarn und wir waren natürlich im Laufe unserer Experimente auf verschiedene Sendungen angewiesen. Hierauf und auf die verschiedene Zeitdauer, während

welcher die Thiere schon gefastet hatten, dürften wohl die quantitativen Unterschiede der Wirksamkeit zurückzuführen sein, welche wir bei unserem Infuse trotz der constanten Darstellungsmethode fanden.

Unsere Absicht war natürlich, dasjenige Extract zu gebrauchen, welches am leichtesten zu erhalten und am stärksten wirksam war. Die verschiedenen Autoren, die sich bis jetzt mit dem Blutegelextract beschäftigt haben, stellen es auf verschiedene Weise dar: *Haycraft* (1), der zuerst nachgewiesen hat, dass die wirksame Substanz in Alkohol unlöslich ist, benützte diese Eigenschaft, um dieselbe von anderen in Alkohol löslichen Stoffen zu trennen; zu diesem Zwecke werden die Blutegelköpfe drei Tage lang in Alkohol gehärtet und nach Verdunstung des Alkohols mit Glaspulver zerrieben und mit Wasser ausgezogen. Das Filtrat wird direct verwendet. *Dickinson* (2) befolgt dieselbe Methode wie *Haycraft*, er fügt nur hinzu, dass es auch genügt, die in Alkohol gehärteten Egelköpfe ohne sie zu zerreiben mit der normalen physiologischen Kochsalzlösung zu extrahiren. Nach dieser Methode wird das Extract stark pigmentirt, wenn aber 5—10 cm^3 desselben einem Egelkopf entsprechen, so hindert das Pigment nicht das deutliche Auftreten der chemischen Reactionen. *Heinz* (3) spricht nicht von der Darstellungsmethode des Extractes und giebt nicht an, wie er sich dasselbe verschafft hat. *Bohr* (4) braucht das Infus ohne weitere Auskunft über die Herstellung zu geben. Endlich ist bei *Landois* (5) die Rede von einem Infus und einem Decoct in physiologischer Kochsalzlösung ohne bestimmtere Angaben.[1])

[1]) Die Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, Jahrgang 1892, enthalten doch bestimmtere Angaben von *Landois* über die Herstellung des Blutegelextractes, die wir erst nach Vollendung unserer Arbeit zufällig entdeckten. Wir geben *Landois* das Wort:

„Von lebenden Egeln wird der Kopftheil 3—4 mm. lang abgeschnitten und sofort in starken Spiritus übertragen, den man bis zur völligen Entwässerung öfters erneuert. Man kann eine grössere Menge Köpfe unter Alkohol lange Zeit aufbewahren. Zum Gebrauche trocknet man sie bei gelinder Wärme und zerreibt sie, am besten in einer Pfeffermühle, zu feinem Pulver. Auch ein derartiges Pulver kann man längere Zeit unter Alkohol aufbewahren. Zur Bereitung des Extractes giesst man den Alkohol ab, bringt das Pulver in ein trockenes Glas und übergiesst es mit kochender 0,6%ᵢ Kochsalzlösung in dem Verhältniss, dass auf je einen Kopf 6 ccm. Kochsalzlösung kommen; hierauf lässt man im Wasserbade noch 10 Minuten lang aufkochen. Das nun abfiltrirte Extract hat eine topasartig rauchige Färbung, und es genügt das Infus von einem Kopf um 20 ccm. Kaninchenblut auf Stunden hin vor der Gerinnung zu bewahren."

Um sichere Anhaltspunkte für die beste Darstellung des Extractes zu gewinnen, prüften wir zuerst direct die Wirkung verschieden dargestellter Extracte auf das Kaninchenblut. Die verschiedenen verwendeten Präparate waren folgende:

1. Der einfach wässerige Auszug.
2. Der wässerige Auszug aus den in Alkohol gehärteten Köpfen.
3. Das Infus.
4. Das Decoct.

Als Vehikel wurde immer die *Tavel*'sche Kochsalzsodalösung (0,75 % Na Cl, 0,25 % Natr. carb.) gebraucht.

Der einfach wässerige Auszug ist röthlich gefärbt, der sub 2 genannte Auszug hat eher einen grünlichen Ton, der röthliche Schimmer des ersteren rührt von dem Blut her, welches in dem Egel selbst enthalten ist. Das Infus wurde in der Weise dargestellt, dass die siedende Lösung auf die abgeschnittenen Egelköpfe gegossen, damit bis zum nächsten Tag stehen gelassen und dann abfiltrirt wurde. Die so erhaltene Flüssigkeit ist vollständig klar und von dunkelbrauner bis grünlicher Farbe. Das Decoct wurde so bereitet, dass die Egelköpfe während 20 Minuten mit der Lösung gekocht wurden. Wir fügen noch hinzu, dass alle diese Extracte in der Weise bereitet wurden, dass 5 cm^3 derselben einem Blutegel entsprachen.

Um uns einen Einblick in die Wirkung dieser verschiedenen Lösungen zu verschaffen, wurden im Schlachthaus Versuche an frisch entleertem Thierblut vorgenommen. Das Blut wurde aus den eröffneten grossen Halsgefässen direct in einem Messcylinder aufgefangen. Die Extractlösungen waren auf einem daneben stehenden Tische vorbereitet und es wurde nun zu 1, 2, 3, 4, 5 etc. Tropfen derselben je 1 Cubikcentimeter des frischen Blutes (Rinds- oder Kalbsblut möglichst rasch unter Umrühren hinzugefügt und dann die gerinnungshemmende Wirkung an den einzelnen Proben beobachtet. Die Resultate waren aber keine befriedigende. Es sind nämlich allerlei Schwierigkeiten dabei zu überwinden, die meist darin bestehen, dass man nicht schnell genug das Blut mit dem Extract in Berührung bringen kann. Meistens genügen ein paar Secunden, um das Blut in dem Messcylinder zur Gerinnung zu bringen. Jedoch waren diese Versuche gleichwohl nicht ganz nutzlos; ohne zu bestimmten Schlüssen in Betreff der quantitativen Verhältnisse zu kommen, gewannen wir doch gewisse Anhaltspunkte, die wir folgendermaassen resumiren können:

Der kalte wässerige Auszug frischer Köpfe erwies sich als sehr wenig wirksam und wurde nicht weiter geprüft; der kalte Auszug aus den in Alkohol gehärteten Köpfen zeigte in seiner Wirksamkeit bedeutende Schwankungen. Obgleich wir daher vollständig dem Gedanken beistimmen, dass durch den Aufenthalt der Egelköpfe während 3 Tagen in Alkohol gewisse nutzlose Substanzen aufgelöst oder gefällt werden, so hatten wir doch in Anbetracht der inconstanten Wirkung keinen Grund, diesem kalten Auszug der gehärteten Köpfe den Vorzug zu geben. Woran es lag, dass der letztere sich nicht vollständig bewährte, mag dahin gestellt bleiben. Das Decoct schien sich nicht besser zu verhalten, als der eben erwähnte Auszug. Dass der wirksame Körper des Blutegels die Siedhitze eine gewisse Zeit lang erträgt und sich dadurch von den Fermenten unterscheidet, wurde von *Haycraft* schon festgestellt und wir können nur dieser Behauptung beistimmen, dass aber dieser Körper das Kochen während einer vollen halben Stunde erträgt ohne sich dabei zu zersetzen, ist fraglich: jedenfalls sprechen die wenigen Versuche dagegen, die wir in dieser Richtung unternommen haben. Am wirksamsten erwies sich uns das Infus und was es zu charakterisiren schien, war die grosse Constanz seiner Wirkung. Es ist eigentlich das einzige Präparat, mit welchem wir immer einigermaassen constante Resultate erhalten haben.

Unsere Versuche zeigten auch, dass sich alle Extracte sehr rasch zersetzen. Ein Präparat, welches sich als sehr gut erwies, ergab einige Tage später geringere Wirksamkeit. Dieser Verlust an Wirksamkeit war gewöhnlich verbunden mit Trübung der Flüssigkeit und Bildung von Niederschlägen an der Wand des Gefässes. Häufig haben wir aber die Wirksamkeit eines Infuses auch abnehmen sehen, ohne dass diese Veränderungen der Flüssigkeit sichtbar wurden. Mit Rücksicht auf die leichte Zersetzlichkeit der Präparate wurde für alle weiteren Versuche nur frisch dargestelltes Infus gebraucht.

Inzwischen wurde uns bei einer auf der medicinischen Klinik vorgenommenen Venaesection die Gelegenheit geboten, unsere Präparate direct an Menschenblut zu prüfen. Das Infus ergab wieder die besten Resultate: es war uns leider nicht möglich, das Blut tropfenweise aus der Canüle zu bekommen und auf diese Weise sofort mit dem Infus in Berührung zu bringen: das Blut wurde wieder zunächst in einem Messcylinder aufgefangen und dann rasch

in die verschiedenen Porzellantiegel, welche abgemessene Mengen des Infuses enthielten, vertheilt. Wir theilen in Folgendem die erhaltenen Ergebnisse mit, ohne grosses Gewicht auf ihre strenge mathematische Richtigkeit legen zu wollen. Sie zeigen aber doch eine deutliche Zunahme der gerinnungshemmenden Wirkung je nach der Anzahl der Tropfen[1]) Infus, welche zu einer bestimmten Menge Blutes zugesetzt worden waren und von diesem Standpunkt aus sind sie wichtig. Dagegen ist die Wirksamkeit des Extractes zu gering und wir sind überzeugt, dass, wenn wir auf den Gebrauch des Auffanggefässes hätten verzichten, respective das Blut unmittelbar mit dem Blutegelinfus hätten in Berührung bringen können, sich eine grössere Wirksamkeit unseres Präparates herausgestellt hätte, wie sich dies aus den später angestellten Versuchen an Kaninchen ergab.

Gerinnungshemmende Wirkung des Blutegelinfuses auf Menschenblut.

1 Egelkopf entspricht 5 cm³ Infus.
Beginn des Versuchs: 8 Uhr 40 Minuten (Morgens).

Zahl der Tropfen[1]) Infus, welche zu 1 cm³ Blut hinzugesetzt werden					
2	3	5	7	10	12
8 Uhr 57 Gerinnung wird deutlich. 9 Uhr alles zu einer festen Masse verwandelt.	9 Uhr 6 M. Beginn der Gerinnung. 9 Uhr 10 alles in eine gelatinöse Masse umgewandelt.	9 Uhr 10 einige Gerinnsel. 9 Uhr 20 alles geronnen.	9 Uhr 15 Beginn der Gerinnung. 9 Uhr 30 Ränder noch flüssig. 9 Uhr 40 alles geronnen.	9 Uhr 50 Beginn der Gerinnung. 10 Uhr 20 alles geronnen.	12 Uhr einige Gerinnsel auf dem Boden, wie Fäden aussehend, erst zwischen 4 u. 5 Uhr Nachmitt. verwandelt sich das Ganze in eine gelatinöse Masse.

[1]) 20 Tropfen destillirten Wassers mit demselben Tropffläschchen gemessen entsprechen genau 1 cm³. Diese Tropfengrösse gilt für alle hier mitgetheilten Versuche.

Da wir aber den Zweck verfolgen, die Wirkung des Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung bei Kaninchen zu prüfen, so mussten wir auch die gerinnungshindernde Wirkung des Blutegelinfuses vorzugsweise am Kaninchenblut prüfen. Bei diesen Versuchen wurde folgendermaassen verfahren. Da wir schon wissen, dass das Blut sofort nach dem Aderlass mit dem Infus gemischt werden sollte, wenn man überhaupt eine gute Wirkung desselben beobachten will, so rieth mir Prof. *Sahli* an, eine Canüle in die Carotis des Kaninchens einzuführen und das Blut tropfenweise aus der Canüle in die bereiteten Lösungen fliessen zu lassen. Die Operation wurde in der gewöhnlichen Weise ausgeführt. Schnitt neben der Mittellinie, Freilegung des Randes des Sterno-cleido-mastoideus und der Carotis, Doppelunterbindung derselben, Einführung der Canüle und Losmachung der centralen Ligatur. Um zu verhindern, dass das Blut aus der Canüle spritzt, empfiehlt es sich, die Arterie central von der letzteren mit einer Klemme zu fassen und die Sache so zu regulieren, dass das Blut beständig, aber nur tropfenweise aus der Canüle herausfliesst. Das Blut darf keinen Moment in der Canüle stocken bleiben, sonst gerinnt es und verstopft die letztere vollständig. Mit Rücksicht auf diese Gefahr empfiehlt es sich, eine recht kurze Glascanüle zu benützen. Es wurden nun zur Ausführung der Versuche kleine Porzellantiegel mit je 1, 2, 3, etc. Tropfen Blutegelinfus beschickt und in jedem dieser Tiegel direct aus der Arteriencanüle vorsichtig je 20 Tropfen Blut eingetropft. Die Mischungen wurden sofort gut gerührt und an der Luft stehen gelassen. Nur auf diese Weise lassen sich sichere Resultate gewinnen. Versucht man auf irgend eine andere Weise sich Kaninchenblut zu verschaffen, so wird man nie die Wirkung des Fibrinfermentes verhindern und das Blut gerinnt dann, bevor dasselbe mit dem Blutegelinfus in Berührung gekommen ist. Wir geben im Folgenden die besten Resultate, die wir mit dem Infus nach dieser Methode erhalten haben.

Gerinnungshemmende Wirkung des Blutegelinfuses auf Kaninchenblut

1 Egelkopf entspricht 5 cm³ Infus.

Zahl der Tropfen [1]) Infus, welche zu 1 cm³ Blut hinzugesetzt werden				
1	2	3	4	5
Gerinnung wird um einige Minuten verschoben.	Gerinnung tritt nach 10—15 Minuten auf.	Gerinnung erfolgt nach 20—25 Minuten.	Gerinnung erfolgt nach 2—6 Stunden.	Gerinnung tritt selbst nach 8 Tagen nicht ein.

Es sind dies wohlverstanden nicht die Zahlen, die aus einem einzigen Versuch gewonnen wurden, sie stellen vielmehr dasjenige dar, was es sich aus einer ganzen Reihe von Versuchen als Optimum ergeben hat. Wir behaupten z. B. nicht, dass mit 5 Tropfen Infus die Gerinnung eines Cubikcentimeters Blut während der Beobachtungsdauer von 8 Tagen immer vollständig aufgehoben wird; wir haben es zwar in 3 oder 4 Fällen so gefunden, in anderen aber wieder nicht; mehrfach trat vielmehr mit 5 Tropfen Infus die Gerinnung nach 24, 48 oder sogar 72 Stunden ein. Woran es liegt, dass so grosse Schwankungen zu Stande kommen, kann ich nicht sagen. Wir werden wohl an die verschiedene Qualität der Blutegel selbst, dann aber auch an die Constitution des untersuchten Blutes in erster Linie denken. Wir wollen bei dieser Gelegenheit nochmals betonen, dass das Infus immer frisch angewendet werden muss. Ein Infus, welches uns die vorher angegebenen Zahlen lieferte, hatte 4 Tage nach seiner Darstellung seine Wirksamkeit fast vollständig eingebüsst, obgleich noch keine Trübung in der Flüssigkeit aufgetreten war.

Für unsere Versuche war es natürlich von grosser Bedeutung zu wissen, was für eine Quantität Infus nöthig war, um die gesammte Blutmenge des Thieres vollständig gerinnungsunfähig zu machen.

[1]) Vergl. Anmerkung S. 17.

Die erwähnten Versuche beziehen sich freilich auf das Blut ausserhalb des Thierkörpers und es erscheint fraglich, ob sich das Blut innerhalb des Thierkörpers gleich verhält. Auf diesen Punkt werden wir später eingehen. Wenn wir von der Voraussetzung ausgehen, dass sich die gerinnungshindernde Wirkung des Blutegelinfuses innerhalb der Gefässbahn gleich verhält, wie ausserhalb der Gefässbahn, so kommen wir zu dem Schluss, dass mit 5 Tropfen Infus 1 cm^3 Kaninchenblut gerinnungsunfähig gemacht wird. Das Infus war so dargestellt, dass ein Blutegel 5 cm^3 der Lösung entsprach; wenn wir das Gewicht des Tropfens Infus auf 0,05 gr. berechnen, so würden wir also mit 0,25 gr. Infus 1 cm^3 Blut vor der Gerinnung schützen oder mit 5 cm^3 Infus (einem Blutegel entsprechend) 20 cm^3 Blut und zwar für eine Zeitdauer, die sicher zur Ausführung unserer Versuche über Thrombenbildung vollständig genügt. Hieraus lässt sich dann diejenige Menge von Blutegelinfus, respective von Blutegelköpfen berechnen, welche nothwendig ist, um die gesammte Blutmenge eines Kaninchens von bestimmtem Körpergewicht gerinnungsunfähig zu machen, wieder unter der Voraussetzung, dass für das circulirende Blut ähnliche Verhältnisse gelten, wie für das Blut ausserhalb des Körpers.

Wir waren genöthigt, diese Versuche auszuführen, weil über die Grenzen der Wirksamkeit des Blutegelinfuses in der Litteratur wenig Angaben existiren. Unsere soeben mitgetheilten Resultate für das Kaninchenblut stimmen genau überein mit den von uns nachträglich aufgefundenen genaueren Angaben von *Landois* im Congress für innere Medicin (vergl. S. 14 Anmerkung). Sonstige Angaben über das Kaninchenblut fand ich keine vor. *Haycraft* und *Heinz* sind darin einig, dass das wässerige Infus zweier Blutegel pro Kilo Hund genüge, um das Blut des Thieres ungerinnbar zu machen. Das Kaninchenblut ist aber sehr reich an Fibrinferment und braucht sich nicht gleich zu verhalten wie das Hundeblut, daher die Nothwendigkeit unserer Bestimmungen. Das Pferdeblut soll sich umgekehrt verhalten wie das Kaninchenblut, nach *Dickinson* würde das Extract eines Egelkopfes genügen, um 100 cm^3 Pferdeblut gerinnungsunfähig zu machen. Diese Behauptung ist a priori wahrscheinlich; das Pferdeblut gerinnt langsamer, als das Blut anderer Thiere, es ist nämlich weniger reich an Fibrinferment.

Nun noch einige Bemerkungen über die morphologischen Verhältnisse des mit Blutegelinfus behandelten Blutes. Wenn wir das In-

fus auf das Blut einwirken lassen, so senken sich die Blutkörperchen zu Boden und das Plasma bleibt an der Oberfläche klar und flüssig. Fängt das Blut an zu gerinnen, so sind die ersten Spuren des Processes immer in den gesenkten Blutkörperchen zu sehen, es bilden sich nämlich in der Blutkörperchen enthaltenden Schicht lange fädige Gerinnsel, welche bald die Flüssigkeit im Ganzen einnehmen, ohne dass man zwischen Blutkörperchen und Plasma eine scharfe Grenze ziehen kann. Erfolgt die Gerinnung erst viele Stunden, nachdem man das Blut mit dem Infus gemischt hat, so ist die Grenze, wahrscheinlich in Folge der vollständigeren Sedimentirung, viel deutlicher, obgleich beide Theile geronnen sind. Der untere Theil des Gerinnsels ist dunkelroth, der obere dagegen bildet eine helle gelatinöse Masse.

Haycraft hat schon hervorgehoben, dass die Blutegelextracte die Gestalt der rothen und weissen Blutkörperchen nicht alteriren. Wir können hinzufügen, dass dasselbe auch ohne Einfluss auf die Blutplättchen bleibt, die letzteren verhalten sich dabei in der von *Eberth* und *Schimmelbusch* und anderen Autoren beschriebenen Weise, das heisst, sie verändern unmittelbar nach dem Austritt aus der Gefässbahn ihre Gestalt und machen die viscöse Metamorphose durch. In dem vor der Gerinnung durch intravenöse Injection von Blutegelinfus geschützten Blut fand ich die nämlichen Aggregate zerfallener oder zackig gewordener Blutplättchen wie in Blutproben, welche nicht mit Blutegelinfus behandelt worden waren. Es scheint hieraus hervorzugehen, dass die gerinnungshindernde Wirkung des Blutegelinfuses nicht an eine conservirende Wirkung auf die Blutplättchen gebunden ist und mit der *Haycraft*'schen Erklärung gut übereinstimmt, dass es sich bei der gerinnungshemmenden Wirkung um eine Zerstörung des Fibrinfermentes handle.

III. Einfluss des dem lebenden Blut einverleibten Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung.

a. Lässt sich durch in die Blutbahn injicirtes Blutegelinfus die Thrombenbildung verhindern?

Nachdem wir ein sicheres Mittel zur Darstellung eines Thrombus gefunden und die Stärke der Wirkung des Blutegelinfuses geprüft haben, so kommen wir zur Prüfung des Einflusses des letzteren auf die Thrombenbildung.

Die Hauptpunkte der Versuchsmethode, deren Details weiter unten beschrieben werden, sind folgende:

1. Bildung des Thrombus durch Einführung einer Borste in die Vena jug. externa der einen Seite zur Controlle, dass überhaupt das Blut bei dem betreffenden Versuchsthier in der gegebenen Zeit einen Thrombus bildet.

2. Injection einer gegebenen Menge Blutegelinfus in die Blutbahn.

3. Einführung einer Borste in die Vena jugularis der anderen Seite, um zu sehen, wie sich nun hier nach der Injection des Blutegelinfuses die Thrombenbildung gestaltet.

Als Injectionsstelle wählten wir die Vena facialis posterior, sie findet sich in unserem gewöhnlichen Operationsgebiet und ist auch ziemlich leicht zugänglich. Die Injection wurde immer auf derjenigen Seite vorgenommen, wo man die erste Borste zur Erzeugung des Controllthrombus eingeführt hatte und zwar selbstverständlich erst nachdem die Zeit, welche der letztere zu seiner Bildung erforderte, abgelaufen war. Es wurde durch diese Wahl der Seite dem Einwand vorgebeugt, dass bei einem allfälligen Ausbleiben der Thrombusbildung an der zweiten eingeführten Borste es sich um eine locale Wirkung von Bestandtheilen des Blutegelinfuses gehandelt haben könnte, welche im Operationsgebiet bei der Injection haften blieben. Unsere ursprüngliche Operationsmethode zur Darstellung eines Thrombus wurde bei diesen Versuchen in folgender Weise modificirt: (vergl. Figur Seite 9.)

Schnitt wie früher. Der Hautlappen auf der Seite, auf welcher man die Injection vornehmen will, muss etwas grösser gemacht

werden, um auch das Gebiet der Vena facialis posterior zu entblössen. Die Venen mit Einschluss der Vena facialis posterior werden in der gewöhnlichen Weise frei präparirt. Die Loslösung der letztern Vene beim Kaninchen, in der Gegend, wo sie sich mit der Vena facialis anterior vereinigt, ist sehr einfach, die Parotis kann allein einige Hindernisse darbieten, wenn sie etwas zu weit nach unten herabreicht; eine einzige Hautvene, die nach hinten und nach der Seite verläuft, ist dabei regelmässig doppelt zu unterbinden und zu durchschneiden. Zwei Fäden werden auf jeder Seite unter der Vena maxillaris externa in der früher angegebenen Entfernung (zum Zweck der Einführung der Controllborste) durchgeführt. Weitere drei Unterbindungsfäden werden (zum Zweck der Injection) in einiger Entfernung von einander unter der Vena facialis posterior durchgezogen. Der peripher gelegene Faden dient dazu, die Vene vor der Injection zu unterbinden, um jede Blutung zu vermeiden, der mittlere dient zur Fixirung der Canüle in der Vene und der dritte, der central gelegene, der gewöhnlich nahe der Vereinigungsstelle der Vena facialis anterior und posterior zu liegen kommt, soll die Vene nach der Injection verschliessen. Auf der Seite der Injection wird dann der peripher gelegene Faden der Vena maxillaris externa zugebunden und eine Borste, die Controllborste, eingeführt; sie darf nicht zu lang sein, d. h. sie darf nicht die Vereinigungsstelle der beiden Faciales erreichen, sonst würde bei der Injection der sich an dieser Stelle befindende Thrombus von dem injicirten Strom losgemacht und weggeführt werden können. Nachdem diese Borste 15—20 Minuten in der Vene gelegen hat, so kann man zur Injection schreiten; von den 3 vorher erwähnten Fäden wird der peripher gelegene zugebunden. Unterhalb der Unterbindungsstelle öffnet man die Vene durch einen kleinen Scheerenschnitt, führt in die Oeffnung die Injectionscanüle ein und fixirt dieselbe durch Zubinden des mittleren Fadens. Um die Gefahr einer Luftembolie zu beseitigen, ist es nothwendig, die Canüle mit einem Stückchen Gummischlauch mit Quetschhahn zu armiren und mit physiologischer Kochsalzlösung zu füllen, wie dies bei derartigen Versuchen üblich ist. Nun wird die Injection des Blutegelinfuses vorgenommen. Sofort nach der Injection wird der centrale Faden zugebunden und auf der anderen Seite die zweite Borste in die Vena facialis anterior eingeführt. 20—30 Minuten nach der letztern Operation wird das Thier durch Chloroform ge-

tödtet und beiderseits die Vene unter den früher erwähnten Cautelen (vergl. S. 10) eröffnet.

Interessant ist es zu beobachten, wie das Blut sich vor und nach der Injection verhält, unter der Voraussetzung, dass die injicirte Menge Blutegelinfus genügend ist. Schneidet man kleine Gefässe durch, so bilden sich bekanntlich bald verschliessende Thromben und die Blutung sistirt; wird nach der Injection von Blutegelinfus mit einem harten Gegenstand über die Oberfläche der Operationswunde gestrichen, so dass einige der kleinen Thromben entfernt werden, so fangen die Gefässe wieder an zu bluten und zwar ohne dass es zur Bildung eines Thrombus kommt, desshalb kamen wir bei diesem Versuch häufig in den Fall, nach der Injection kleine Gefässe zu unterbinden, welche vorher kaum merklich geblutet hatten. Schon in dieser Beziehung sind unsere Resultate verschieden von denjenigen von *Curt Schimmelbusch*, der nach Peptoninjectionen zwar Gerinnungsunfähigkeit des Blutes fand, aber doch die Bildung von Plättchenthromben eintreten sah. Nach dem Tode des Thieres ist es übrigens erfreulich zu constatiren, dass (bei genügender Dosirung) nirgends Gerinnsel sich bilden. Wir eröffneten die grossen Gefässe der durch Chloroform getödteten Thiere häufig erst mehrere Stunden, nachdem der Tod aufgetreten war und haben uns dabei immer überzeugt, dass das Blut überall vollständig flüssig bleibt. Schneidet man gleich nach dem Tode die grossen Gefässe auf und lässt man das Blut in der Brusthöhle mehrere Stunden stehen, so tritt ebenfalls nirgends die Spur eines Gerinnsels auf. Freilich ist damit noch nicht bewiesen, dass das Blut seine Gerinnungsfähigkeit definitiv und völlig eingebüsst hat. Vielmehr zeigte es sich, dass auch in diesem Falle, wenn man das betreffende Blut in einem Gefässe tagelang an der Luft aufbewahrte, schliesslich noch eine, wenn auch nicht sehr feste gelatinöse Gerinnung eintrat.

Es ist klar, dass es für das Resultat der Versuche auf die injicirte Menge Blutegelinfus ankommt. Wir haben die früher angegebene, zur optimalen Gerinnungshemmung nöthige Dosis (S. 20), bei deren Berechnung wir von der Voraussetzung ausgingen, dass dass Blut sich innerhalb und ausserhalb der Gefässe in Betreff seiner Beeinflussung durch das Blutegelinfus gleich verhalte, nie überschritten. Die Kaninchen wurden vor dem Versuch regelmässig gewogen und wir berechneten die zu injicirende Menge Blutegel-

infus je nach dem gefundenen Körpergewicht des Thieres. Wir schätzen die Blutmenge eines Kaninchens auf $^1/_{13}$ des gesammten Körpergewichts und für je 20 cm² der so berechneten Blutmenge wird (vergl. S. 20) das Infus eines Egelkopfes injicirt. Es wurde bei diesen Versuchen nicht immer auf das früher angegebene Verhältniss zwischen Egelköpfen und Infusmenge (1 Kopf auf 5 cm³) Rücksicht genommen, um nicht zu viel Flüssigkeit injiciren zu müssen.

Was nun die Resultate betrifft, die wir bei diesen Versuchen in Bezug auf die Thrombenbildung erhielten, so waren dieselben völlig prägnante. An der vor der Injection eingeführten Borste hat sich ein schöner Thrombus gebildet, an der anderen war nichts zu sehen. 7 Experimente, deren Protokolle ich kurz angebe, wurden in der vorhin erwähnten Weise ausgeführt und lieferten genau dieselben Ergebnisse.

Versuch I. Gewicht des Kaninchens 1750 gr. Blutmenge 135 cm³, 7 Blutegeln entsprechend.

30 Minuten nach Einführung der Controllborste in die Vena facialis ant. dextra Injection in die Vena facialis posterior dextra von 22 cm³ Infus, 7 Egeln entsprechend.

Nach der Injection Einführung der zweiten Borste in die Vena jugularis sinistra; 30 Minuten später wird das Kaninchen durch Chloroform getödtet. Rechts hat sich ein Thrombus gebildet, links keiner.

Versuch II. Gewicht des Kaninchens 2850 gr. Blutmenge 220 cm³, 11 Blutegeln entsprechend.

An der vor der Injection des Blutegelinfuses eingeführten Borste hat sich ein Thrombus gebildet, an der anderen nicht.

Versuch III. Gewicht des Kaninchens 2100 gr. Blutmenge 155 cm³, 7—8 Blutegeln entsprechend.

Resultat wie bei Versuch II.

Versuch IV. Gewicht des Kaninchens 1570 gr. Blutmenge 121 cm³, 6 Blutegeln entsprechend.

10 Uhr Morgens: Einführung der Controllborste (links);
10 Uhr 25 Min.: Injection des berechneten Blutegelinfuses (links);
10 Uhr 30 Min.: Einführung der zweiten Borste (rechts);
11 Uhr 15 Min.: Kaninchen getödtet.

Resultat wie oben.

Versuch V. Das Kaninchen stirbt 20 Minuten nach Einführung der zweiten Borste aus unbekannten Gründen. Ein Thrombus hat sich nur an der Controllborste gebildet.

Versuch VI. Gewicht des Kaninchens 1540 gr. Blutmenge 120 cm^3, 6 Blutegeln entsprechend.

Der Thrombus bildet sich nur an der Controllborste.

Versuch VII. Gewicht des Kaninchens 1400 gr. Blutmenge 107 cm^3, 5 Blutegeln entsprechend.

Dasselbe Resultat.

Aus diesen Versuchen dürfen wir schliessen, dass das Blutegelinfus die Thrombenbildung um Fremdkörper herum hindert. Wir wollen nicht so weit gehen zu behaupten, dass das Blutegelinfus im Stande sei, die Bildung jedes Thrombus überhaupt zu hindern; wie wir schon gesehen haben, ist von *Eberth* und *Schimmelbusch*, sowie von *Aschoff* hervorgehoben worden, dass die sich um Fremdkörper herum bildenden Thromben reich an Fibrinfäden sind, wir könnten es also möglicherweise mit einer besonderen Art von Thrombus zu thun haben, auf welche eben das Blutegelinfus wirkte, während es auf andere nicht wirkt.

Wir bemerken beiläufig, dass die Kaninchen die Injection des Blutegelinfuses in der oben angegebenen Menge sehr gut ertragen. Treten Krämpfe oder gestörte Athmungsbewegungen auf, so ist dies das sichere Zeichen, dass bei der Injection Luftblasen in die Halsvenen eingedrungen sind, was sich sehr leicht durch die Besichtigung der Venen nachweisen lässt.

In den erwähnten Versuchen injicirten wir diejenige Menge Blutegelinfus, welche nöthig gewesen wäre, um die gesammte Blutmenge des Thieres ausserhalb des Körpers mindestens während 24 Stunden vollständig flüssig zu erhalten; aus dem Verhalten des Blutes nach der Injection dürfen wir schliessen, dass die Wirkung des Infuses innerhalb wie ausserhalb des Thierkörpers dieselbe ist. Es frägt sich nun aber, da ja die Bedingungen zur Blutgerinnung innerhalb der Gefässe jedenfalls weniger günstig sind, als ausserhalb des Körpers, ob wir vielleicht am lebenden Thier unseren Zweck auch mit kleineren Mengen Infus erreichen können. In dieser Absicht stellten wir die 6 folgenden Versuche an.

Versuch VIII. Gewicht des Kaninchens 1950 gr. Berechnete Blutmenge 150 cm^3. Danach musste, um die Blutmenge ausserhalb

des Körpers gerinnungsunfähig zu machen, das Infus von $7^1/_2$ Blutegeln injicirt werden. Statt dessen wird nur das Infus von 6 Egeln injicirt, also ein Blutegel für 25 cm³ Blut. Thier 40 Minuten nach der Injection und der Einführung der zweiten Borste getödtet.

Resultat: Keine Thrombenbildung.

Versuch IX. Gewicht des Kaninchens 1460 gr. Berechnete Blutmenge 112 cm³, $5^1/_2$ Egeln entsprechend. Wir haben nur das Infus von 3 Egeln injicirt, wobei also ein Egel 37 cm³ Blut entspricht. Das Thier stirbt 11 Minuten nach der Injection an einer Luftembolie.

Resultat: Keine Thrombenbildung.

Versuch X. Gewicht des Kaninchens 1620 gr. Blutmenge 125 cm³, $6^1/_4$ Egeln entsprechend. Es wird das Infus von $2^1/_2$ Egeln injicirt, somit 1 Egel pro 50 cm³ Blut.

Resultat: wie vorher.

Versuch XI. Gewicht des Kaninchens 1920 gr. Blutmenge 148 cm³, $7^1/_2$ Egeln entsprechend. Es wird das Infus von 2 Egeln injicirt, 1 Egel pro 75 cm³ Blut. Tod des Thieres durch Cloroform 40 Minuten nach der Injection.

Resultat: Beiderseits haben sich Thromben gebildet.

Versuch XII. Gewicht des Kaninchens 1950 gr. Blutmenge 150 cm³, $7^1/_2$ Egeln entsprechend. $2^1/_3$ Egelinfus wird injicirt, 1 Egel pro 65 cm³ Blut. Tod nach 40 Minuten.

Resultat: Es hat sich ein kleiner Thrombus an der Borste gebildet.

Versuch XIII. Gewicht des Kaninchens 1930 gr. Blutmenge 148 cm³, $7^1/_2$ Egeln entsprechend. Infus von $2^3/_4$ Egeln wird injicirt, also 1 Egel pro 55 cm³ Blut.

Resultat: Kein Thrombus.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass für eine Zeitdauer von 40 Minuten das Infus eines Blutegels genügt, um etwa 55 cm³ bis 60 cm³ Kaninchenblut vor der Fremdkörper-Thrombenbildung zu schützen.

b. Wie lange dauert die Wirkung des injicirten Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung?

Die nächste Frage, die sich aufdrängt, ist nun die nach der Dauer der Wirkung. Wenn wir von der durchaus willkürlichen und a priori unwahrscheinlichen Annahme ausgehen, dass das Blutegelinfus auch in Betreff der Dauer der Wirkung ausserhalb wie innerhalb der Gefässbahn sich gleich verhalte, so sollten wir, wenn wir das Infus eines Blutegels pro 20 cm^3 Blut injiciren, dadurch im Stande sein, die Thrombenbildung wenigstens während 24 Stunden zu hindern. *Haycraft* hat aber durch Prüfung des Urins auf gerinnungshindernde Wirkung nachgewiesen, dass das Blutegelextract durch die Nieren ausgeschieden wird. Wenn dies richtig ist, so musste die Wirkung des in die Blutbahn injicirten Infuses zeitlich enger begrenzt sein und umgekehrt konnte an der Hand der Dauer der Wirkung die Richtigkeit der *Haycraft*'schen Angabe geprüft werden. Zür Beantwortung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch XIV. Kaninchengewicht 1990 gr. Blutmenge 153 cm^3, $7^1/_2$ Blutegeln entsprechend.

10 Uhr. Einführung der Controlborste in die linke Vena facialis anterior,

10 Uhr 50. Injection des Infuses ($7^1/_2$ Blutegel),

3 Uhr Nachmittags (also nach 4 Stunden 10 Min.) Einführung der Borste in die rechte Vena facialis anterior.

3 Uhr 40 Min. Thier durch Chloroform getödtet. Es haben sich Thromben auf den beiden Seiten gebildet, rechts ist der Thrombus etwas kleiner als links, er ist aber deutlich zu sehen.

3 Uhr 50 Min. Entnahme einiger Cubikcentimeter Blut aus den grossen Gefässen, dasselbe ist 20 Minuten später vollständig geronnen.

3 Uhr 55 Min. Im Herzen und in den grossen Gefässen zahlreiche Gerinnsel. Die Harnblase ist prall gefüllt und enthält eine Flüssigkeit von demselben Geruch und derselben Farbe wie das Blutegelinfus selbst. Wir hatten leider kein frisches Blut zu unserer Verfügung, sonst hätten wir direct die Wirkung dieser Flüssigkeit auf das Blut geprüft.

Versuch XV. Gewicht des Kaninchens 1820 gr. Blutmenge 140 cm^3, 7 Blutegeln entsprechend.

9 Uhr 10 Min. Ein in Celloidin getränkter Controllfaden wird links eingeführt.

9 Uhr 50 Min. Injection des Infuses von 7 Blutegeln.

10 Uhr 40 Min. Ein mit Celloidin getränkter Faden wird in die rechte Vena facialis anterior eingeführt.

11 Uhr. Tod des Thieres.

Resultat: Ein Thrombus hat sich nur links gebildet, aber einige Cubikcentimeter Blut halten sich nur während 2—3 Stunden flüssig, die Blase enthält schon einige Cubikcentimeter von derselben Flüssigkeit, wie bei dem Versuch XIV.

Wir dürfen also *Haycraft*'s Untersuchungen bestätigen und sagen, dass das Blut innerhalb des Thierkörpers unter dem Einfluss des injicirten Blutegelinfuses so lange flüssig bleibt, als eben dieses Infus durch die Nieren noch nicht ausgeschieden ist.

Nach diesen Untersuchungen heben wir die Unterschiede zwischen der Wirkung des Peptons und der Blutegelextracte hervor. Wenn wir unsere Resultate mit denjenigen von *Curt Schimmelbusch* (Inauguraldissertation) (6) über Peptoninjectionen vergleichen, so sehen wir, dass Pepton und Blutegelinfus ganz verschieden wirken. Das Pepton hindert nicht das Auftreten von Thromben oder mindestens das erste Stadium derselben, nämlich die Conglutination der Plättchen, dagegen fällt bei Blutegelinfusinjection jede Thrombenbildung aus. Dieses Resultat ist nicht merkwürdig, denn auch sonst scheinen nach dem, was schon über die Wirkung von Pepton und Blutegelextract geschrieben wurde und nach unseren eigenen Beobachtungen, zwischen beiden sehr prägnante Unterschiede zu bestehen, die wir folgendermaassen zusammenfassen:

1. Das peptonhaltige Blut gerinnt nicht auf Zusatz von Fibrinferment (*Fano*) (28), das Blut nach Injection von Blutegelinfus gerinnt dagegen immer auf Zusatz von Fibrinferment (*Heinz*) (3).

2. Das Pepton soll auf das Kaninchenblut ohne Einfluss bleiben (*Fano* experimentirte an Hunden), das Blutegelinfus ist dagegen wirksam, wie wir gesehen haben.

3. Peptonlösungen üben eine Wirkung auf das Blut nur innerhalb des Thierkörpers aus (*Schmidt-Mühlheim*), das Blutegelinfus auch ausserhalb desselben.

4. Der Gaswechsel charakterisirt sich bei peptonisirten Thieren durch eine ausserordentlich herabgesetzte Kohlensäureausscheidung, wodurch die Respirationsquotienten sehr niedrig werden können, wenn die Sauerstoffaufnahme nicht in gleicher Weise verringert ist. Dies kommt bei Injectionen von Blutegelinfus nie vor (*Bohr* (4).

5. Das Pepton ist in Dosen, welche die Gerinnung verhindern, sehr giftig. Mehr als 0,8 bis 0,6 gr. Pepton pro Kilogr. erzeugt bei Hunden einen soporösen Zustand, schnarchendes Athmen und eine auffallende Schlaffheit und Widerstandslosigkeit der Gliedmassen, und so grosse Dosen sind zur Gerinnungsverhinderung nothwendig *(Schmidt-Mühlheim).*

Im Gegensatz dazu bleiben die Injectionen von Blutegelinfus auch wenn sie genügen, um das Blut gerinnungsunfähig zu machen, vollständig ungefährlich. *Haycraft* hatte sich schon in diesem Sinne ausgesprochen und auf Grund folgender Versuche stimmen wir auch dieser Behauptung bei.

Versuch XVI. Gewicht des Kaninchens 1620 gr. Blutmenge 125 cm^3, 6—$6^1/_2$ Blutegeln entsprechend.

28. Januar 1893. Injection des Infuses von 6 Blutegeln in die Vena maxillaris externa.
Keine Reaction.

31. Januar. Neue Injection des Infuses von 12 Blutegeln.
Keine Reaction.

4. Februar. Injection des Infuses von 15 Blutegeln.
Keine Reaction.

Dieses Kaninchen starb am 28. Februar, als Ursache des Todes ergab die Section eine Pneumonie, die mit den Injectionen wohl in keinem Zusammenhang steht.

Versuch XVII. Gewicht des Kaninchens 1780 gr. Blutmenge 137 cm^3, 7 Blutegeln entsprechend.

2. Februar. Injection des Infuses von 7 Blutegeln.
4. „ „ „ „ „ 12 „
6. „ „ „ „ „ 20 „
Keine Reaction.

Schlüsse.

1. Das Blutegelinfus schützt das Kaninchenblut vor der Bildung von Thromben um Fremdkörper herum.

2. Die minimale Dosis, die man zu injiciren hat, beträgt das Infus eines Blutegels pro 55 cm^3 Blut.

3. Die Dauer der Wirkung ist um so geringer, je besser die Nieren arbeiten.

Wenn wir unsere Resultate in Bezug auf ihre praktische Verwendbarkeit bei Menschen untersuchen, so sehen wir, dass für einen 130 Pfund schweren Mann (10 Pfund Blut) das Infus von 80—90 Blutegeln nöthig wäre, um sein Blut vorübergehend vor der Thrombenbildung zu schützen. Vielleicht würde aber auch eine geringere Anzahl von Blutegeln ausreichen, denn das Kaninchenblut lässt sich mit dem Menschenblut nicht vergleichen, dieses ist nämlich viel ärmer an Fibrin.

So viel uns bekannt, sind Injectionen von Blutegelinfus bei Menschen noch nie ausgeführt worden, dagegen wurde Pepton von einem amerikanischen Arzt, *Mundé*, in einem Fall von Blutung der Gebärmutter intravenös injicirt (Referat darüber im Centralblatt für Gynäkologie, No. 23, 8. November 1879). *Fano* warnt mit Recht vor einem solchen Verfahren.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem verehrten Chef, Herrn Professor *Sahli*, für seine freundliche Anregung und Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. **Haycraft.** Ueber die Einwirkung eines Secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie. XVIII. Band. 1884. S. 208.

2. **Dickinson.** Note on leech-extract and its action on blood. The Journal of Physiology. Vol. XI. 1890. S. 568.

3. **Heinz.** Natur und Entstehungsart der bei Arsenikvergiftung auftretenden Gefässverletzungen. Virchow's Archiv. Bd. 126. 1891. S. 495.

4. **Bohr.** Ueber die Respiration nach Injection von Pepton und Blutegelinfus und über die Bedeutung einzelner Organe für die Gerinnbarkeit des Blutes. Centralblatt für Physiologie. No. 11. 1. Sept. 1888.

5. **Landois.** Verwendung von Blutegelextract bei der Transfusion des Blutes. Deutsche medicinische Wochenschrift. No. 3. 21. Januar 1892.

   — Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1892. S. 173.

6. **Curt Schimmelbusch.** Ueber die Thromben im gerinnungsunfähigen Blute. Halle a. S. Inauguraldissertation. 1886.

7. **Samuel.** Versuche über die Blutcirculation in der acuten Entzündung. Virchow's Archiv. Bd. 40. 1867. S. 213.

8. **Zielonko.** Ueber Entstehung der Hämorrhagien nach Verschluss der Gefässe. Virchow's Archiv. Bd. 57. 1873. S. 436.

9. **Zahn.** Untersuchungen über Thrombosen, Bildung der Thromben. Virchow's Archiv. Bd. 62. 1875. S. 81.

   — De la Conformation des Thrombus. Revue médicale de la Suisse romande. No. 1. 1881. S. 18.

   — Untersuchung über die Vernarbung von Querrissen der Arterien intima und media nach vorheriger Umschnürung. Virchow's Archiv. Bd. 96. 1884. S. 1.

10. **Bizzozero.** Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Archiv. Bd. 90. 1882. S. 261.

10. **Bizzozero.** Sur les plaquettes du sang des mammifères. Archives italiennes de Biologie. 1891. Tome XVI. S. 3.

11. **Eberth** und **Schimmelbusch.** Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Stuttgart 1888.

— Frühere Arbeiten. Virchow's Archiv. Bd. 101. 1885. S. 201. Ibid. Bd. 103. 1886. S. 39. Ibid. Bd. 105. 1886. S. 331, 456, 465.

— Fortschritte der Medicin. 1885. S. 1, 97, 202, 379.

1886. S. 115, 417, 581.

1887. S. 161, 225, 467.

1888. S. 329.

12. **Löwit.** Archiv für experiment. Pathol. und Pharmak. XXIII. Band. 1887. S. 1.

— Ibid. XXIV. Band. 1888. S. 188.

13. **Franken.** Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus und ihren Folgen. Inauguraldissertation. Dorpat. 1870.

14. **Naunyn.** Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen. Archiv für exp. Path. und Pharmakol. Bd. 1. 1873. S. 1.

15. **Plosz** und **A'Gyorgyai.** Zur Frage über die Gerinnung des Blutes im lebenden Thiere. Archiv für exp. Path. und Therapie. Bd. II. 1874. S. 211.

16. **Högyes.** Zur Wirkung des zersetzten Blutes auf den thierischen Organismus. Centralblatt für med. Wissenschaften. 1872. No. 10.

17. **A. Köhler.** Inauguraldissertation. Dorpat. 1877.

18. **Edelberg.** Archiv für exp. Path. und Pharmak. Bd. XII. 1880. S. 283.

19. **Sachssendahl.** Inaug.-Diss. Dorpat. 1880.

20. **Rauschenbach.** Inaug.-Diss. Dorpat. 1882.

21. **Otto Groth.** Inaug.-Diss. Dorpat. 1884.

22. **Wooldridge.** Ueber intravasculäre Gerinnungen. Archiv für Anat. und Physiologie. Phys. Abth. Heft 5. S. 397.

23. **Hanau.** Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben Fortschritte der Medicin. 1886. Bd. IV. S. 385.

Ibid. 1887. Bd. V. S. 65.

24. **Silbermann.** Ueber das Auftreten multipler intravitaler Gerinnungen nach acuter Intoxication durch chlorsaure Salze, Arsen, Phosphor und einige andere Blutgifte. Virchow's Archiv. Bd. 117. 1889. S. 288.

25. **Krause.** Die Anatomie des Kaninchens. 2. Auflage. 1884.

26. **Aschoff.** Ueber den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den blutbildenden Organen. Virchow's Archiv. Bd. 130. 1892. S. 93.

27. **Schmidt-Mühlheim.** Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. Archiv für Physiologie. (Du Bois Reymond.) 1880. S. 33.

28. **Fano.** Das Verhalten des Peptons und Tryptens gegen Blut und Lymphe. Ebendaselbst. 1881. S. 277.